

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

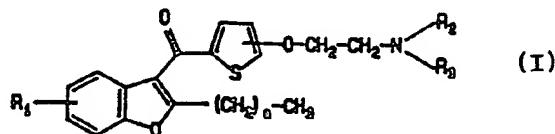
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 409/06, A61K 31/38		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/02743 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. März 1990 (22.03.90)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT89/00084			(74) Anwälte: SCHÜTZ, Alfred usw. ; Fleischmannsgasse 9, A-1040 Wien (AT).
(22) Internationales Anmeldedatum: 12. September 1989 (12.09.89)			(81) Bestimmungsstaaten: AU, HU, JP, SU, US.
(30) Prioritätsdaten: A 2266/88 15. September 1988 (15.09.88) AT			Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): EBEWE ARZNEIMITTEL GESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; A-4866 Unterach (AT).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BINDER, Dieter [AT/AT]; Sieveringerstraße 207, A-1190 Wien (AT). GREIER, Gerhard [AT/AT]; Huemerstraße 21/8, A-4020 Linz (AT). ROVENSZKY, Franz [AT/AT]; Lagerhausstraße 5/8, A-2460 Bruck an der Leitha (AT). HILLEBRAND, Friedrich [AT/AT]; Hugo-Wolf-Weg 355, A-4866 Unterach (AT).			

(54) Title: NEW THIENYLOXY-ALKYLAMINE DERIVATES, THEIR PROCESS OF PRODUCTION AND MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE THIENYLOXY-ALKYLAMIN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(57) Abstract

Thienyloxy alkylamine derivates have the general formula (I), in which the element -O-CH₂-CH₂-N(R₂,R₃) can be at position 4 or 5 of the thiophene ring and in which R₁ is hydrogen, halogen, CF₃, alkyl or alkoxy, R₂ and R₃ are identical or different and represent alkyl, cycloalkyl, alkenyl or alkinyl having each up to 8 C atoms or R₂ and R₃ form together with the nitrogen atom that interconnects them a 5 to 7-member saturated ring or a saturated heterocyclic ring which can if necessary contain an oxygen or nitrogen atom as additional heteroatom in the ring, whereas an additional nitrogen atom may be substituted with an alkyl residue having 1 to 3 C atoms, and n is an integer between 1 and 5. These derivates, as well as their acid addition salts, may be used for treating heart dysrhythmia.

(57) Zusammenfassung

Thienyloxy-alkylamin-Derivate der allgemeinen Formel (I), wobei -O-CH₂-CH₂-N(R₂,R₃) in Position 4 oder 5 des Thiophenringes stehen kann und worin R₁ Wasserstoff, Halogen, CF₃, Alkyl oder Alkoxy darstellt, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und jeweils Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils bis zu 8 C-Atomen bedeuten oder R₂ und R₃ zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring oder einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom als weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, wobei ein zusätzliches Stickstoffatom durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein kann, und n eine ganze Zahl 1 bis 5 bedeutet, sowie deren Säureadditionssalze sind zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendbar.

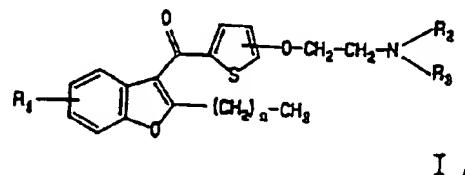
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mal
AU	Australien	FI	Finnland	MR	Mauritanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL	Niederlande
BF	Burkina Fasso	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	IT	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	JP	Japan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Neue Thienyloxy-alkylamin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue therapeutisch wertvolle Thienyloxyalkylamin-Derivate der allgemeinen Formel



wobei $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_2, \text{R}_3)$ in Position 4 oder 5 des Thiophenrings stehen kann und worin

R_1 Wasserstoff, Halogen, CF_3 , Alkyl oder Alkoxy darstellt,

R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und jeweils Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils bis zu 8 C-Atomen bedeuten oder R_2 und R_3 zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom einen 5 bis 7-gliedrigen gesättigten Ring oder einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom als weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, wobei ein zusätzliches Stickstoffatom durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein kann, und

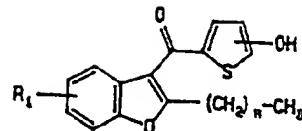
n eine ganze Zahl 1 bis 5 bedeutet,

und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze.

Die neuen Thienyloxy-alkylamin-Derivate weisen eine vorteilhafte antiarrhythmische Wirkung auf und finden insbesondere Einsatz bei Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems.

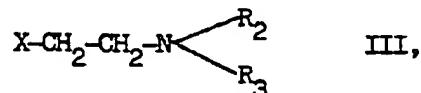
Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel I ist jene, worin $\text{R}_1 = \text{H}$ und $n = 3$ bedeuten.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



II,

wobei OH in Position 4 oder 5 des Thiophenringes stehen kann und in der R₁ und n die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R₂ und R₃ obige Bedeutung haben und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet, in Gegenwart von mindestens einem Äquivalent einer starken Base in einem inerten organischen Lösungsmittel umgesetzt und die erhaltenen Basen der Formel I gegebenenfalls in die Säureadditionssalze überführt.

Die erfindungsgemäße Umsetzung wird am besten so durchgeführt, daß man eine Verbindung der Formel II in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), oder Diethylcarbonat, löst und mit mindestens einem Äquivalent einer starken Base, vorzugsweise einem Alkalialkoholat oder -hydrid, versetzt und im Falle eines Alkalialkoholats den entstehenden oder als Lösungsmittel des Alkoholats dienenden Alkohol abdestilliert. Die Umsetzungstemperatur liegt dabei zwischen 60 und 120°C. Anschließend erfolgt die Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III bei einer Temperatur zwischen 50 und 100°C. Die Reaktionszeit beträgt dann zwischen 30 Minuten und 2 Stunden.

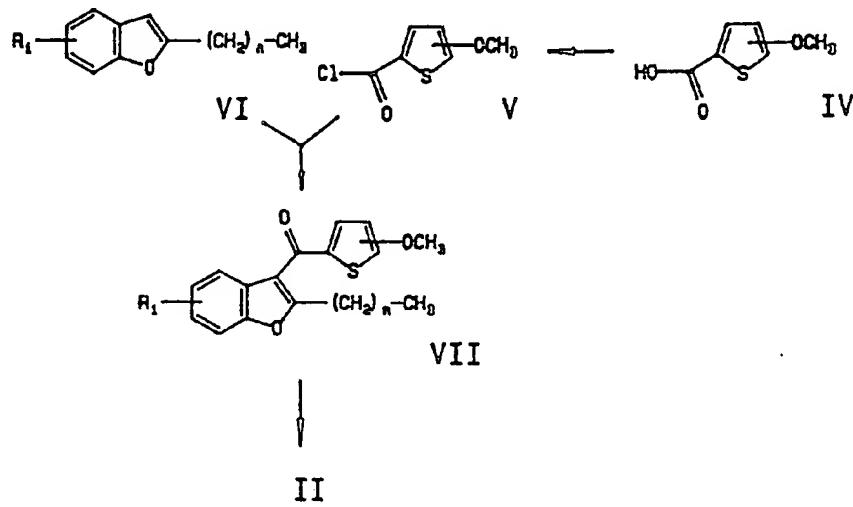
Da die freien Basen der allgemeinen Formel I meist nur schwer kristallisierende und meist nicht unzersetzt destillierbare Öle sind, empfiehlt es sich, die Reinigung über gut kristallisierende Säureadditionsverbindungen, wie z.B. die Hydrochloride, vorzunehmen, die man gut umkristallisieren kann.

Dazu löst man die rohe Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem niederen Alkohol oder Ether, gibt eine mindestens äquivalente Menge Protonensäure zu, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol, Ethanol oder vorzugsweise Aceton, gegebenenfalls unter Zusatz von Ether, um.

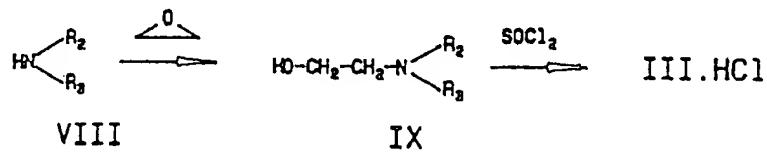
Diese Säureadditionssalze können dann in an sich bekannter Weise, z.B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern, in die freien Verbindungen übergeführt werden, von denen sich durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewinnen lassen.

Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen und deren Salzen sind im vorausgegangenen und nachfolgenden sinn- und zweckmäßig gegebenenfalls auch unter den freien Basen die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können, ausgehend von den literaturbekannten Substanzen der Formel IV, in der $-\text{OCH}_3$ in Position 4 (S. Gronowitz, Ark. Kemi, 12, 239 (1958) oder 5 (J. Sice, J. Am. Chem. Soc., 75, 3697 (1953) des Thiophenringes stehen kann, und den literaturbekannten Verbindungen der Formel VI (z.B. N.P. Buu-Hoi, N.D. Xuong u. N.V. Bac, J. Chem. Soc. 1964, 173), in der R_1 und n die obige Bedeutung haben, gemäß dem folgenden Reaktionsschema nach üblichen und dem Fachmann geläufigen chemischen Arbeitsmethoden hergestellt werden:



Die Verbindungen der Formel III sind, soweit sie nicht literaturbekannt oder käuflich sind, auf dem Fachmann bekannter Weise, ausgehend von den literaturbekannten Verbindungen VIII, herstellbar, z.B.



Die Säureadditionssalze der Endverbindungen können in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Zusetzen eines Alkalis oder durch Ionenaustauscher, in die freien Basen übergeführt werden. Andere Salze können daraus durch Umsetzen mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren und pharmazeutisch annehmbaren Salzen geeignet sind, gebildet werden.

Geeignete Beispiele für derartige pharmazeutisch verträgliche Salze sind neben dem Salz der Salzsäure das der Bromwasserstoffsäure, der Schwefelsäure, der Salpetersäure, der Phosphorsäure, von Sulfosäuren, der Essigsäure, der Benzoësäure, der Maleinsäure, der Weinsäure, der Zitronensäure und dgl. Es können jedoch auch andere Säuren verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze zeigen hervorragende antiarrhythmische Eigenschaften.

Auf Grund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in Mischung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenterischer Zubereitungen bei Erkrankungen, die durch Herzrhythmusstörungen, wie z.B. Tachykardie, verursacht werden, als Medikament verwendet werden.

Unter den Arten von Tachykardien, die mit den erfundungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, seien supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Ektopie und "reentry" Tachykardie genannt.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf Heilmittel, die z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline oder dergleichen enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, Mikrokapseln oder in flüssiger Form z.B. als Lösungen, Injektionslösungen, Suspensionen oder Emulsionen oder in Zusammensetzungen mit verzögterer Freigabe des Wirkstoffes vorliegen.

Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Kon-

servierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer.

Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können die erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit den oben angegebenen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu Kombinationspräparaten formuliert werden.

Die neuen Verbindungen können in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in einem Anteil von etwa 20 bis 200 mg/Tablette vorhanden sein, wobei der Rest ein pharmazeutisch annehmbarer Füllstoff ist.

Eine geeignete Dosis zur Verabreichung der neuen Verbindungen beträgt etwa 2 bis 20 mg/kg pro Tag, jedoch kommen je nach dem Zustand des zu behandelnden Patienten auch andere Dosen in Frage. Die neuen Verbindungen können in mehreren Dosen und auf oralem Weg verabreicht werden.

Die neue Verbindung [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-[5-(2-diethylaminoethoxy-2-thienyl)]-methanon, Hydrochlorid als repräsentative Verbindung für die neue Substanzzklasse wurde sowohl *in vivo* als auch *in vitro* auf ihre antiarrhythmischen Eigenschaften getestet. Am isolierten perfundierten Meerschweinchenherz nach Langendorf zeigt die Substanz einen deutlich antiarrhythmischen Effekt mit einem ausgeprägten natriumantagonistischen Anteil. Die Substanz ist in deutlich niedrigerer Konzentration als das Vergleichs-Antiarrhythmikum Amiodaron wirksam.

Gegenüber den bestehenden Antiarrhythmika der Klasse 1 zeigt sich der Vorteil, daß eine gleichmäßige Verlängerung der Leitzeiten und der Refraktärzeiten des Herzens erfolgt, daher ist auch keine arrhythmogene Potenz vorhanden. Bei dem Modell der Reperfusionsarrhythmie am narkotisierten Hund ist die Verbindung in einer Dosierung von 2 mg pro kg Körpergewicht bei ventrikulären Arrhythmien wirksam und führt diese in einen Sinusrhythmus über. Gegenüber herkömmlichen Antiarrhythmika der Klasse 1C erfolgt keine Beeinflussung der Hämodynamik.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne daß diese hierauf beschränkt sein soll.

BEISPIEL 1:[3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-[5-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl]-methanon,
Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 7,1 g (23,7 mmol) (2-Butyl-3-benzo[b]furanyl)-(5-hydroxy-2-thienyl)-methanon in 140 ml Diethylcarbonat werden 29,5 ml einer 1 molaren methanolischen Natriummethylatlösung zugegeben und anschließend in ein 132°C heißes Ölbad getaucht. Es wird solange MeOH abdestilliert, bis das Reaktionsgemisch eine Temperatur von 110 bis 112°C erreicht. Danach wird abgekühlt und bei einer Temperatur von 35 bis 40°C eine Lösung von 4,1 g (30,2 mmol) 2-Diethylaminoethylchlorid (hergestellt durch Verteilen von 5,8 g 2-Diethylaminoethylchlorid, Hydrochlorid (FLUKA Art. Nr. 31810) zwischen 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 40 ml Ether, dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit je 30 ml Ether, Trocknen und Eindampfen der vereinigten organischen Phasen) in 57 ml Diethylcarbonat zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird auf 90 bis 93°C erwärmt. Aus der Suspension fällt ein feiner gelber Niederschlag aus. Nach 50 Minuten wird eingedampft, der schmierig kristalline Rückstand zwischen 350 ml einer ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 200 ml Ether verteilt, gerührt und die Phasen getrennt. Die H₂O-Phase wird noch dreimal mit Ether ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet und eingedampft. Es werden 9,0 g eines orangen Öles (95 % d.Th.) erhalten.

Das Rohprodukt wird in 120 ml abs. Ether gelöst und unter Kühlung trockenes HCl-Gas eingeleitet. Das zunächst leicht schmierig anfallende Hydrochlorid wird kristallisiert und die hellgelben Kristalle abgesaugt. Die so erhaltenen ca. 10 g Rohprodukt werden in 180 ml abs. Aceton gelöst, filtriert und die Lösung auf 100 ml eingeengt. Es wird abgekühlt und die Kristallisation über Nacht im Tiefkühlschrank vervollständigt.

Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Aceton gewaschen.

Ausbeute: 7,5 g farblose Kristalle (73 % d.Th.)

Fp.: 130 - 132°C

Mikroelementaranalyse: C₂₃H₂₉NO₃S (436.02)

C	H	N
berechnet: 63,36	6,94	3,21
gefunden: 63,22	6,93	3,15

¹H-NMR: (CDCl₃):

δ (ppm): 13-11 (sehr breit; 1H; HCl); 7,61 - 7,19 (m; 5H; 4 Bz-H u. Th-H₃); 6,37 (d; 1H; Th-H₄); 4,79 (t; 2H; -OCH₂); 3,52 (t; 2H; -NCH₂); 3,28 (q; 4H; -N(CH₂-CH₃)₂); 2,96 (t; 2H; Ar-CH₂); 1,90 - 1,25 (m; 4H; -CH₂-CH₂-); 1,46 (t; 6H; -N(CH₂-CH₃)₂; 0,91 (t; 3H; -CH₃).

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

5-Methoxy-2-thiophencarbonsäurechlorid

15,0 g (94,8 mmol) 5-Methoxy-2-thiophencarbonsäure werden in 100 ml Thionylchlorid und 1 ml abs. DMF 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (ca. 18 g brainliches Öl) wird kurzwegdestilliert.

Ausbeute: 14,6 g gelbliches Öl (87 % d.Th.)

Siedepunkt: 70 - 75°C/0,04 mbar

(2-Butyl-3-benzo[b]furanyl)-(5-methoxy-2-thienyl)-methanon

3,0 g (17,2 mmol) 2-Butyl-benzo[b]furan werden in 30 ml abs. Chloroform gelöst, die Lösung auf 0°C gekühlt und mit 3,6 g (20,4 mmol) 5-Methoxy-2-thiophencarbonsäurechlorid, gelöst in 5 ml abs. Chloroform, versetzt und anschließend bei einer Temperatur zwischen 0 und 3°C 2,8 ml SnCl₄ zugetropft. Es wird noch 2 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung auf 50 ml 2n HCl geleert, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Ether erschöpfend extrahiert. Die Chloroform- und die Etherphase werden mit jeweils 50 ml 2n NaOH gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird kurzwegdestilliert.

Ausbeute: 4,4 g hellgelbes Öl (81 % d.Th.)

Siedepunkt: 145 - 148°C/0,03 mbar

(2-Butyl-3-benzo[b]furanyl)-(5-hydroxy-2-thienyl)-methanon

Eine Lösung von 10,0 g (31,8 mmol) (2-Butyl-3-benzo[b]furanyl)(5-methoxy-2-thienyl)-methanon in 100 ml abs. Chloroform wird auf 15°C gekühlt und bei einer Temperatur zwischen 15 und 20°C mit 10 ml (106 mmol) Bortribromid versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Rückfluß erhitzt.

Nach 1,5 Stunden wird auf 300 ml 2n HCl geleert, 10 Minuten heftig gerührt, die Phasen getrennt und die wäßrige noch 2 mal mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 5 mal mit je 120 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit conc. HCl angesäuert und mit Methylenechlorid extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 7,6 g zähes Öl (80 % d.Th.)

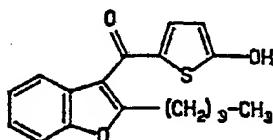
Mikroelementaranalyse: C₁₇H₁₆O₃S (300,21)

C H

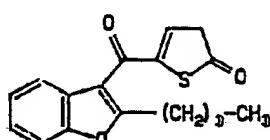
berechnet: 67,98 5,37

gefunden: 68,04 5,42

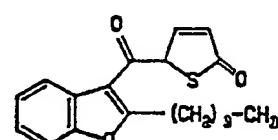
¹H-NMR: (In CDCl₃ liegt die Verbindung in 3 tautomeren Formen a, b und c vor)



a



b



c

a: δ(ppm): 7,60 - 7,15 (m; 4H; Bz-H); 7,42 (d; 1H; Th-H₃); 6,18 (d; 1H; Th-H₄); 2,85 (t; 2H; Ar-CH₂); 1,98-1,10 (m; 4H; -CH₂-CH₂); 0,90 (t; 3H; -CH₃).

b: δ(ppm): 7,60 - 7,15 (m; 4H; Bz-H); 6,66 (dd; 1H; Th-H₃); 3,76 (d; 2H; Th-H₄); 2,85 (t; 2H; Ar-CH₂) 1,98-1,10 (m; 4H; -CH₂-CH₂); 0,90 (t; 3H; -CH₃)

c: δ(ppm): 7,70 (dd; 1H; Th-H₄) 7,60 - 7,15 (m; 4H; Bz-H); 6,45 (dd; 1H; Th-H₃); 5,88 (dd; 1H; Th-H₂); 2,85 (t; 2H; Ar-CH₂); 1,98 - 1,10 (m; 4H; -CH₂-CH₂); 0,90 (t; 3H; -CH₃).

BEISPIEL 2:

[3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-[5-(2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy)-2-thienyl]-methanon, Hydrochlorid

6,00 g (20,0 mmol) [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-(5-hydroxy-2-thienyl)-methanon werden in 120 ml Diethylcarbonat gelöst und mit 4,60 ml 5,6 M Natrium-methylatlösung versetzt. Anschließend wird in ein 135°C heißes Ölbad eingesenkt und unter Stickstoffstrom Methanol abdestilliert, bis der Siedepunkt des Reaktionsgemisches bei 115°C liegt. Danach wird abgekühlt und bei einer Temperatur von 35 bis 40°C wird eine Lösung von 3,50 g (26,3 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin (freigesetzt aus 4,50 g Hydrochlorid, FLUKA Art. Nr. 23065) in 60 ml Diethylcarbonat zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf 90 - 95°C erwärmt. Nach einer Stunde wird eingedampft, der schmierig-kristalline Rück-

stand zwischen 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 200 ml Ether verteilt, verführt und die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird noch dreimal mit insgesamt 300 ml Ether ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden 6,73 g eines braunen Öles erhalten.

Dieses Produkt wird in 50 ml 4n Salzsäure suspendiert und 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit 4n Natronlauge neutralisiert und fünfmal mit insgesamt 500 ml Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft.

Das Rohprodukt wird in 100 ml abs. Ether aufgenommen und unter Kühlung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das kristallin ausfallende Produkt wird abgesaugt und aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 7,00 g farblose Kristalle (80,7% d.Th.)

Fp: 137 - 139°C (Ethylacetat)

Mikroelementaranalyse: C₂₃H₂₈NC₁₀S (434,00)

	C	H	N
berechnet:	63,65	6,50	3,23
gefunden:	63,42	6,54	3,17

¹H-NMR: (CDCl₃)

δ (ppm). 7,56 - 7,19 (m, 5H, Bz-H und Th-H₃); 6,37 (d, 1H, Th-H₄); 4,75 (t, 2H, -O-CH₂-); 3,80 - 3,50 (m, 6H, -CH₂-N(-CH₂)₂); 2,96 (t, 2H, Ar-CH₂-); 2,10 (m, 4H, Pyr: -CH₂-CH₂-); 1,90 - 1,30 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CH₃); 0,91 (t, 3H, -CH₃).

BEISPIEL 3:

[3-(2-Butyl-benzo [b] furanyl)]-[4-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl]-methanon, Hydrochlorid

3,50 g (11,7 mmol) [3-(2-Butyl-benzo [b] furanyl)]-(4-hydroxy-2-thienyl)-methanon werden in 70 ml Diethylcarbonat gelöst und mit 2,70 ml einer 30%igen Natriummethylatlösung versetzt. Anschließend wird in ein 135°C heißes Ölbad eingesenkt und Methanol im Stickstoffstrom abdestilliert, bis nach 3 Stunden der Siedepunkt des Reaktionsgemisches bei 120°C liegt. Danach wird abgekühlt und bei einer Temperatur von 35 bis 40°C wird eine Lösung von 1,74 g (12,8 mmol) 2-Diethylaminoethylchlorid (freigesetzt aus 2,20 g Hydrochlorid, FLUKA Art. Nr. 31810) in 20 ml Diethylcarbonat zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf 90 bis 95°C erwärmt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand zwischen 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbo-

natlösung und 100 ml Ether verteilt, gerührt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit insgesamt 200 ml Ether extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand (3,20g braunes Öl) wird säulenchromatographisch gereinigt (100 g Kieselgel, Eluens: Ethylacetat). Es werden 1,95 g gelbes Öl erhalten.

Diese wird in 50 ml abs. Ether aufgenommen und Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Das zunächst schmierig anfallende Hydrochlorid wird durch Reiben zur Kristallisation gebracht und die hellgelben Kristalle abgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus 20 ml Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 1,52 g hellgelbe, hygrokopische Kristalle (29,9 % d.Th.)

Fp: 70 - 71°C (Ethylacetat)

Mikroelementaranalyse: C₂₃H₃₀NCI₂O₃S·1,1 H₂O (455,83)

	C	H	N
berechnet:	60,60	7,12	3,07
gefunden:	60,45	6,80	3,14

¹H-NMR: (CDCl₃)

δ (ppm): 7,47 - 6,92 (m, 5H, Bz-H und Th-H₃); 6,96 (d, 1H, Th-H₅); 4,95 (t, 2H, -O-CH₂-); 3,52 - 3,00 (m, 6H, -CH₂-N(-CH₂)₂); 3,00 - 2,52 (m, 5H, Ar-CH₂- + HCl + H₂O); 1,94 - 1,42 (m, 4H, -CH₂-CH₂); 1,42 (t, 6H, -N-CH₂-CH₃); 0,91 (t, 3H, -CH₃).

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

4-Methoxy-2-thiophencarbonsäurechlorid:

24,0 g (152 mmol) 4-Methoxy-2-thiophencarbonsäure werden in 250 ml Thionylchlorid suspendiert und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird kurzwegdestilliert und kristallisiert in der Vorlage aus.

Ausbeute: 20,0 g hellgelbe Kristalle (74,6 % d.Th.)

Fp: 40°C

Siedepunkt: 122 - 124°C/15 mbar

[3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-(4-methoxy-2-thienyl)-methanon

15,0 g (87,1 mmol) 2-Butyl-benzo[b]furan werden in 75 ml abs. Chloroform gelöst und bei Raumtemperatur mit 18,6 g (0,11 mol) 4-Methoxy-2-thiophencarbonsäurechlorid in 20 ml abs. Chloroform versetzt. Bei Raumtemperatur werden 31,8 g

(0,12 mol) Zinn(IV)chlorid innerhalb von 10 min zugetropft. Nach zwei Stunden Röhren bei 25°C wird das Reaktionsgemisch auf ein Gemisch von 150 ml Eis, 15,0 ml conc. Salzsäure und 50,0 ml Wasser gegossen.

Die wässrige Phase wird dreimal mit insgesamt 300 ml Methylenechlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es werden 29,4 g braunes Öl erhalten, das säulenchromatographisch gereinigt wird (400 g Kieselgel, Eluens: Petrolether:Benzol = 3:1). Die gesammelten Reinfaktionen werden kurzwegdestilliert.

Ausbeute: 9,12 g goldgelbes, zähes Öl (33,3% d.Th.)

Siedepunkt: 140 - 150°C/0,007 mbar

Mikroelementaranalyse: C₁₈H₁₈O₃S (314,41)

C H

berechnet: 68,76 5,77

gefunden: 68,81 5,74

¹H-NMR: (CDCl₃)

δ (ppm): 7,53 - 7,18 (m, 5H, Bz-H und Th-H₃); 6,77 (d, 1H, Th-H₅); 3,80 (s, 3H, -OCH₃); 2,79 (t, 2H, Ar-CH₂-); 1,97 - 1,15 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 0,90 (t, 3H, -CH₃).

[3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-(4-hydroxy-2-thienyl)-methanon

8,54 g (27,0 mmol) [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-(4-methoxy-2-thienyl)-methanon werden in 100 ml abs. Chloroform gelöst und auf -10°C gekühlt. Bei einer Temperatur zwischen -10 und -5°C werden 22,5 g Bortribromid über 10 min zuge tropft und danach das Reaktionsgemisch bei 0°C 30 min gerührt.

Danach wird auf eine Mischung von 100 ml Methylenechlorid, 50 g Eis und 25 ml conc. Salzsäure gegossen, gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit insgesamt 200 ml Methylenechlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden einmal mit 50 ml 2n Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle gerührt filtriert und eingedampft.

Ausbeute: 6,32 g schwarzes, zähes Öl (77,9% d.Th.)

Mikroelementaranalyse: C₁₇H₁₆O₃S (300,38)

C H

berechnet: 67,98 5,37

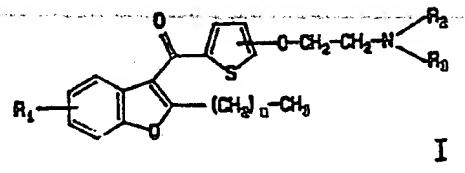
gefunden: 67,73 5,41

¹H-NMR: (CDCl₃)

δ (ppm): 7,61 - 7,15 (m, 5H, Bz-H und Th-H₃); 7,50 - 7,30 (s breit, 1H, -OH); 6,77 (d, 1H, Th-H₅); 2,93 (t, 2H, Ar-CH₂-); 1,95 - 1,11 (m, 4H, -CH₂-CH₂); 0,88 (t, 3H, -CH₃).

PATENTANSPRÜCHE:

1. Thieryloxy-alkylamin-Derivate der allgemeinen Formel:



wobei $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_2, \text{R}_3)$ in Position 4 oder 5 des Thiophenringes stehen kann und worin

R_1 Wasserstoff, Halogen, CF_3 , Alkyl oder Alkoxy darstellt,
 R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und jeweils Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils bis zu 8 C-Atomen bedeuten oder R_2 und R_3 zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom einen 5 bis 7-gliedrigen gesättigten Ring oder einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom als weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, wobei ein zusätzliches Stickstoffatom durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein kann, und

n eine ganze Zahl 1 bis 5 bedeutet,
und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze.

2. Verbindungen der in Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I, worin R_1 Wasserstoff und $n = 3$ bedeuten.

3. $[\underline{3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)}]-[\underline{5-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl}]-\text{methanon}.$

4. $[\underline{3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)}]-[\underline{5-(2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy)-2-thienyl}]-\text{methanon}.$

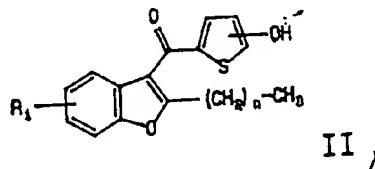
5. $[\underline{3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)}]-[\underline{4-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl}]-\text{methanon}.$

6. $[\underline{3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)}]-[\underline{5-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl}]-\text{methanon, Hydrochlorid.}$

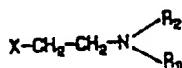
7. $[\underline{3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)}]-[\underline{5-(2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy)-2-thienyl}]-\text{methanon, Hydrochlorid.}$

8. $[\underline{3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)}]-[\underline{4-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl}]-\text{methanon, Hydrochlorid.}$

9. Verfahren zur Herstellung von Thiényloxyalkylamino-Derivaten der in Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



wobei OH in Position 4 oder 5 des Thiophenringes stehen kann und in der R₁ und n die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R₂ und R₃ obige Bedeutung haben und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet, in Gegenwart von mindestens einem Äquivalent einer starken Base in einem inerten organischen Lösungsmittel umsetzt und die erhaltenen Basen erwünschtenfalls in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt.

10. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder ein Salz davon in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
11. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder ein Salz davon in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Wirkstoffen sowie üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
12. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems.
13. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Wirkstoffe für Anti-arrhythmika.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/AT 89/00084

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl. ⁵ C 07 D 409/06; A 61 K 31/38

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl. ⁵	C 07 D 409/00; C 07 D 333/00; A 61 K 31/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0266336 (BINDER, DIETER) 4 May 1988 see claims -----	1,9-13
A	FR, A, 2600065 (ROUSSEL-UCLAF) 18 December 1987 see claims -----	1,9-13

¹⁰ Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

12 December 1989 (12.12.89)

Date of Mailing of this International Search Report

18 January 1990 (18.01.90)

International Searching Authority

EUROPEAN PATENT OFFICE

Signature of Authorized Officer

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

PCT/AT 89/00084
SA 31391

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

09/01/90

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0266336	04-05-88	JP-A- 63112577	17-05-88	US-A- 4814330 21-03-89
FR-A-2600065	18-12-87	None		

INTERNATIONALER RECHERCHIENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 89/00084

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben)⁶Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
Int. Kl. 5 C07D409/06 ; A61K31/38

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷

Klassifikationssymbole

Int. Kl. 5 C07D409/00 ; C07D333/00 ; A61K31/00

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹

Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP,A,0266336 (BINDER, DIETER) 04 Mai 1988 siehe Ansprüche	1, 9-13
A	FR,A,2600065 (ROUSSEL-UCLAF) 18 Dezember 1987 siehe Ansprüche	1, 9-13

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. DEZEMBER 1989

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18 JAN 89

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Rechteinhabers

T.K. WILLIS

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

PCT/AT 89/00084
SA 31391

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

09/01/90

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0266336	04-05-88	JP-A- 63112577 US-A- 4814330	17-05-88 21-03-89
FR-A-2600065	18-12-87	Keine	

